

PCT

WORLD ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



PCT

(2)

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : <b>A61K 9/00</b>		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/30203</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>16. Juli 1998 (16.07.98)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE98/00157</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>13. Januar 1998 (13.01.98)</b>		Veröffentlicht <i>Ohne internationalem Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(30) Prioritätsdaten: <b>197 01 949.8 13. Januar 1997 (13.01.97) DE</b>			
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>JENAPHARM GMBH &amp; CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).</b>			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>DITTGEN, Michael [DE/DE]; Heidenberg 35/37, D-99510 Apolda (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1 B, D-07749 Jena (DE). VÖLKEL, Christoph [DE/DE]; Bibliotheksweg 3, D-07743 Jena (DE). AHRENS, Kathrin [DE/DE]; Roßberg Ring 25, D-64354 Reinheim (DE). GERECKE, Hagen [DE/DE]; Nollendorfer Strasse 18, D-07743 Jena (DE). KÖPKE, Kai [DE/CH]; Steinackerring 473, CH-5042 Hirschthal (CH).</b>			
(74) Anwalt: <b>WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).</b>			
(54) Title: <b>TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM</b>			
(54) Bezeichnung: <b>TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM</b>			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to a transdermal therapeutic system for skin and/or mucosa applications, comprising at least one active substance in the form of a solid dispersion in combination with at least one structuring agent and/or at least one destruncturing agent in a common matrix.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Anwendung auf der Haut und/oder Schleimhaut bestehend aus mindestens einem Wirkstoff in Form einer festen Dispersion in Kombination mit mindestens einem Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.</p>			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Transdermales therapeutisches System****Beschreibung**

5 Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Anwendung auf der Haut und/oder Schleimhaut bestehend aus mindestens einem Wirkstoff in Form einer festen Dispersion in Kombination mit mindestens einem Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner  
10 in einer gemeinsamen Matrix.

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Verbesserung der Hautpermeation von Wirkstoffen, das insbesondere zur Herstellung eines transdermalen  
15 therapeutischen Systems (TTS) eingesetzt werden kann, das zur Anwendung auf der Haut oder Schleimhaut bestimmt ist.

Der Terminus "TTS" beschreibt eine Applikationsvorrichtung, die auf dem Zielorgan Haut oder Schleimhaut haftet  
20 und dabei den enthaltenen Arzneistoff durch das Zielorgan hindurch im Organismus systemisch wirksam werden lässt.

Die Begriffe Strukturbrecher und Strukturbildner entstammen der „Eis“-Theorie der Hydrogele, wie  
25 beispielsweise von Hüttenrauch et al. beschrieben (Pharmazie 40, S. 427, 1985).

Zusammensetzungen, die zur transdermalen Verabreichung von Wirkstoffen dienen, sind in vielerlei Formen bekannt:  
30 US-A 4,777,047 beschreibt Formulierungen zur transdermalen Applikation, welche einen Calcium-Antagonisten und oberflächenaktive Hilfsstoffe wie Isopropylmyristat oder Ethyloleat in einem Lösungsmittel  
35 enthalten. Als Lösungsmittel werden allgemein

Propylenglykol, Linolensäure, Oleylalkohol, Solketal oder Dimethylsulfoxid genannt.

US-A 5,422,361 beschreibt eine Creme oder Lotion, die einen lipophilen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Als Grundmaterial wird dabei eine physikalisch und chemisch stabile Öl-in-Wasser-Emulsion verwendet, die einen Gehalt an N-Methyl-2-Pyrrolidon, Dimethylsulfoxid, Solketal oder Oleylalkohol aufweist. Für Solketal und Dimetnylsulfoxid sind Grundmaterialien beschrieben, die einen Gehalt an diesen Stoffen von höchstens 10 Gew.-% aufweisen.

DE-C 43 09 830 beschreibt ein Wirkstoffpflaster für die Abgabe von Estradiol an die Haut. Das Wirkstoffpflaster weist ein Wirkstoffreservoir aus einem Haftkleber auf. In der Polymermatrix des Haftklebers ist zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit des Estradiols ein Penetrationsbeschleuniger, nämlich Monoisopropyliden-Glycerin (MIPG, Solketal) oder Monoisopropyliden-Diglycerin (MIPD) enthalten.

Akhter, S. A. et al. (J. Pharm. Pharmakol. 36, Suppl., S. 7 (1984)) beschreiben Lösungen eines Wirkstoffs im Lösungsmittel Solketal, denen als 25 penetrationsvertäkendes Agens 7 % Ölsäure zugesetzt ist.

Derartige Darreichungsformen zur transdermalen Applikation mögen für gewisse Zwecke, insbesondere für Wirkstoffe, für welche die Haut relativ gut permeabel 30 ist, ausreichend sein. In der Regel ist die Epidermis beispielsweise von Menschen jedoch für Wirkstoffe relativ wenig permeabel. Bei Verwendung der bekannten Formulierungen wird demzufolge meist zu wenig an Wirkstoff über die Haut in die Blutbahn transportiert. Außerdem kommt es häufig zu Hautunverträglichkeiten, wie 35 etwa Hautreizung oder gar allergischen Effekten. Dies

gilt insbesondere dann, wenn Steroidhormone als Wirkstoffe eingesetzt werden sollen.

Das vorzugsweise Einsatzgebiet transdermaler Arzneiformen sind Beschwerden, Krankheiten, Mangelzustände und ähnliche Notwendigkeiten, wie Übelkeit, Herz-Kreislaufversagen, Hormonmangel, der Wunsch nach Empfängnisverhütung. Diese Notwendigkeiten erfordern eine länger anhaltende, gleichmäßige oder dem biologischen Rhythmus des Blutspiegels angepaßte Bereitstellung des Wirkstoffs.

Typische TTS setzen den enthaltenen Arzneistoff über einen längeren Zeitraum gleichmäßig frei. Darüber hinaus sind jedoch auch kompliziertere Systeme und Mischformen (mixed systems) beschrieben worden. Als Beispiele für TTS werden von D'Mello (Transdermal Patch Drug Delivery, Scrip report BS750, PJB Publications Ltd., 1995) oder in „Rote Liste“ (Hrsg.: Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (BPI), 1996) erwähnt:

- 20
- Nicotine Patches,
  - Hyoscine Patch,
  - Glyceryl trinitrate patches,
  - NSAID patches,
  - 25 • Fentanyl Patch,
  - Clonidine Patch,
  - Oestradiol Patch,
  - Oestradiol/Norethisterone Patch,
  - Estradiol Vaginal rings,
  - 30 • Isosorbide dinitrate ointments,
  - Isosorbide dinitrate transdermal sprays,
  - Glyceryl trinitrate ointments.

TTS für Insulin sowie anderer peptidische Wirkstoffe, einschließlich bestimmter "releasing Hormones", befinden sich in Vorbereitung.

Die Herstellung der bisher bekannten TTS berücksichtigt bereits vielfach, daß nicht alle Wirkstoffe in ausreichendem Maße die Haut permeieren. Die einwandfreie 5 Funktion der Systeme hängt jedoch entscheidend von einer gesicherten Permeation ab.

Nach einem aktuellen Überblick (Ghosh, T. K., Banga, A. K., Pharm. Technol., 17 (March) 72-96 (1993) und 17 10 (April) 62-87 (1993)) gibt es physikalische, chemische und biologische Möglichkeiten, die Hautpermeation zu verbessern. Als chemische Möglichkeit ist die Verwendung sogenannter Penetrationsvermittler zu verstehen. Diese 15 Stoffe dringen in die Haut ein und interagieren mit den Bestandteilen der Hornschicht, dem Haupthindernis für den eindringenden Wirkstoff. Penetrationsvermittler vermindern den Hautwiderstand und steigern so den Hautdurchtritt (Flux) des Wirkstoffes. Zumeist beeinflussen sie zugleich das Verteilungsverhältnis des 20 Wirkstoffs zwischen Haut und Vehikel positiv (Franz, T.J., Tojo, K., Shah, K.R., Kydonieus, A., Transdermal Delivery, in Kydonieus, A. (Ed.) Treatise on Controlled Drug Delivery, Marcel Dekker, Inc., 341-422 (1992); Loth, H., Meth. and Find. Exp. Clin. Pharmacol., 11 (3), 155- 25 164, (1989); Robson, D.L., Thesis, University of Bradford, Postgraduate School of Studies in Pharmacy, 1988, p. 1-25).

Der transdermale Flux erfolgt hauptsächlich 30 interzellulär. Dabei durchdringt der permeierende Stoff die lipophilen Zellstrukturen (lipophile Route), so daß Penetrationsvermittler, die diese Route beeinflussen sollen, je nach Region der Zellstruktur (vgl. Fartasch, M. The nature of the epidermal barrier: Structural 35 aspects. Advan. Drug Delivery Rev. 18 (3), 273-282 (1996))

drei Angriffspunkte haben (Barry, B.W., J. Controlled Release, 15, 237-248, (1991)), nämlich

- in unmittelbarer Nähe polarer Kopfgruppen (Region A)
- in der wäßrigen Region zwischen den Kopfgruppen (Region B) und
- innerhalb der unpolaren Bestandteile der Lipiddoppelschichten (Region C).

Für die meisten Permeationsvermittler ist der Angriffspunkt bekannt, für einige Stoffe fehlen noch genaue Angaben (Tabelle 1).

Tabelle 1

Einteilung der Penetrationsvermittler nach dem Angriffspunkt

Angriffspunkt (vorwiegend)	Penetrationsvermittler
Region A	Wasser, Dioxolan-Derivate, Ethylacetat, Harnstoff*, Ethanol und kurzkettige einwertige Alkohole ( $C_2-C_6$ )*, Propylenglykol*
Region B	Ethanol
Region C	DMSO*, DMF**, Laurocapram und Derivate, Fettsäuren (z.B. Ölsäure), Tenside (z.B. Decylmethylsulfoxid), Terpene
keine klare Zuordnung	Isopropanol, Glycerin, einwertige Alkohole ( $C_8-C_{14}$ ), Alkane, Alkylhalogenide, Amide, Pyrrolidon-derivate, Fettsäureester, Cyclodextrine, Polyethylenglycole

beeinflußt zusätzlich: \* Keratin-Fibrillen

\*\* Region A (Solvatation)

Die Übersicht in Tabelle 1 verdeutlicht sehr klar, daß für die bekannten Permeationspromotoren beinahe ausschließlich die Regionen A und C die Angriffspunkte bilden. Diese Promotoren zielen darauf ab, entweder die Kopfgruppen oder die lipophilen Ketten zu beeinflussen. Nur für Ethanol wird der Angriff in der wässrigen Region in der Umgebung der Kopfgruppen gesehen. Somit kann gesagt werden, daß die bekannten Permeatoren mit Ausnahme von Ethanol insbesondere die lipophilen Regionen beeinflussen und den lipophilen Flux befördern.

Andererseits ist bekannt, daß eine Veränderung der lipophilen Regionen mit schwerwiegenden Beeinträchtigungen des Hautzustandes einhergeht. Diese Beeinträchtigungen reichen von Austrocknung und Versprödung bis hin zu Rissen, deutlichen Irritationen, Rötungen, Ekzemen und ähnlichen Schädigungen der Haut. Dies trifft übrigens auch für Ethanol zu, dessen Konzentration bei dermaler Anwendung daher begrenzt ist. Außerdem hat Ethanol den Nachteil der leichten Verdunstung, so daß Übersättigungszustände auftreten, deren Nachteile später noch erläutert werden.

Es ist jedoch bekannt, daß der Flux auf zwei Wegen möglich ist, auf der schon erwähnten "nonpolar route" und außerdem auf dem Wege einer Porendiffusion ("polar route") (Yamashita, F., Bando, H., Koyama, Y., Kitagawa, S., Takakura, Y., Hashida, M., In Vivo and in Vitro Analysis of Skin Penetration Enhancement Based on a Two-Layer Diffusion Model with Polar and Nonpolar Routes in the Stratum Corneum, Pharm. Res. **11**, 185-191 (1994)).

Beide Fluxe addieren sich gemäß Gleichung 1:

$$J = J_L + J_P \quad (\text{Gl. 1})$$

mit  $J$  Gesamtflux,  $J_L$  lipophiler Flux,  $J_P$  Porenflux

Im allgemeinen dominiert der lipophile Flux. Daher ist  
5 die Haut insbesondere für hydrophile Arzneistoffe kaum  
durchlässig, zumal der Flächenanteil der für den  
Porenflux zur Verfügung stehenden Poren und auch die  
Größe der Poren ( $0,38 - 1,58$  nm) vergleichsweise gering  
sind.

10 Zur Verbesserung des Porenflux wurde bereits  
vorgeschlagen (Hatanaka, T., Manabe, E., Sugibayashi, K.,  
Morimoto, Y., An Application of the Hydrodynamic Pore  
Theory to Percutaneous Absorption of Drugs, Pharm. Res.  
15 11, 654-658 (1994)), ein Lösungsmittel mit einer hohen  
Hautpermeabilität zu verwenden. Die Autoren postulierten,  
daß auf diese Weise in dem Lösungsmittel gelöste  
Wirkstoffe durch die Haut geschleust werden können. Am  
Beispiel ANP und Isosorbiddinitrat (ISDN) als Wirkstoff  
20 stellte sich heraus, daß das Verfahren bei diesem  
vorwiegend auf dem lipophilen Wege diffundierenden  
Arzneistoff versagt.

Die bisher bekannten Verfahren zur Herstellung einer  
25 transdermalen Arzneiform weisen somit überwiegend den  
erheblichen Nachteil auf, daß bestimmte, in gewissem Maße  
hydrophile Wirkstoffe, beispielsweise bestimmte Hormone  
nur in ungenügendem Maße durch die Haut gebracht werden  
können. Ausdruck dieser Tatsache ist beispielsweise ein  
30 Testosteronpflaster, das scrotal angewendet werden muß,  
wenn das Hormon in ausreichender Menge transdermal  
resorbiert werden soll. Das vorgeschlagene Verfahren zur  
Verbesserung des Porenfluxes mit geeigneten  
Lösungsmitteln in der von Hatanaka, T., Manabe, E.,  
35 Sugibayashi, K., Morimoto, Y. publizierten Variante  
erscheint erfolgversprechend, jedoch werden nur relativ

geringe Fluxe erreicht, und der Beweis steht noch aus, ob tatsächlich Wirkstoffe dem Lösungsmittelflux folgen. Im Falle ISDN hatte das Verfahren versagt, weil die Substanz allein bereits um den Faktor 10 besser durch die Haut  
5 permeiert als das zur Beschleunigung eingesetzte ANP.

US-A-4,379,454 beschreibt eine Abhängigkeit des Wirkstofffluxes (Estradiol) vom Enhancerflux (Ethanol). Es wurde dabei gefunden, daß eine erhöhte Permeationsrate  
10 von Ethanol die Permeation von Estradiol ebenfalls erhöht. Allerdings besteht ein Nachteil in dem Potential von Ethanol, die Hautschichten bei längerer Anwendung zu irritieren.

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein TTS zur Verfügung zu stellen, das die vorgenannten Nachteile des Standes der Technik überwindet.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, Zusammensetzungen  
20 zur transdermalen Verabreichung bereitzustellen, die gegenüber den bekannten Zusammensetzungen, insbesondere in bezug auf die Penetrationsfähigkeit bestimmter Wirkstoffe, wie etwa steroidaler Agenzien oder Sexualhormone, verbessert sind. Des Weiteren sollen  
25 möglichst die bei Verwendung der bekannten Zubereitungen, sei es in Form eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS), einer Creme, oder einer Lotion, auftretenden Nachteile, insbesondere Hautreizungen, vermieden werden.

30 Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß ein transdermales therapeutisches System zur Anwendung auf der Haut und/oder Schleimhaut geschaffen wird, bestehend aus mindestens einem Wirkstoff in Form einer festen  
35 Dispersion in Kombination mit mindestens einem

Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.

Bevorzugterweise ist das erfindungsgemäße transdermalem 5 therapeutisches System, dadurch gekennzeichnet, daß die feste Dispersion eine molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffs in einer inerten Trägersubstanz ist.

Erfindungsgemäß ist die inerte Trägersubstanz aus an sich 10 bekannten inerten Trägerstoffen für feste Dispersionen, wie beispielsweise Saccharose, Lactose, Bernsteinsäure Polyethylenglyolen, Polyvinylpyrrolidon, Harnstoff, Mannitol, Mannitose oder deren Mischungen ausgewählt.

15 Erfindungsgemäß ist der Strukturbrecher aus der Gruppe der Carbonsäureamide, wie beispielsweise Harnstoff, Nicotinsäureamid, Bernsteinsäureamid, Methylacetamid, Ethylacetamid oder deren Mischungen ausgewählt.

20 Bevorzugterweise beträgt bei dem erfindungsgemäßen transdermalem therapeutisches System die Relaxationszeit mehr als 120 ms, vorzugsweise mehr als 150 ms.

25 Erfindungsgemäß ist der Strukturbildner aus der Gruppe der Polyole, wie beispielsweise Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, aus der Gruppe der Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbitol und/oder aus der Gruppe der Zucker, wie beispielsweise Saccharose oder Glucose oder deren Mischungen ausgewählt.

30 Bevorzugterweise beträgt hierbei die Relaxationszeit weniger als 119 ms, vorzugsweise weniger als 80 ms.

35 Als besonders vorteilhaft für eine effektivere transdermale Freisetzung hat sich ein abgestimmtes

Verhältnis der Komponenten  
(Strukturbrecher/Strukturbildner) erwiesen.

Erfnungsgemäß beträgt das Verhältnis zwischen  
5 Strukturbrecher und Strukturbildner 10:1 bis 1:10,  
bevorzugterweise beträgt das Verhältnis zwischen  
Strukturbrecher und Strukturbildner 2:1 bis 1:2.

Als Strukturbrecher wird eine Substanz verwendet, welche  
10 die Wasserstruktur zerstört, so daß eine Relaxationszeit  
> 120 ms, vorzugsweise > 150 ms resultiert. Diese höhere  
Relaxationszeit ist Ausdruck einer größeren Beweglichkeit  
freien Wassers, das damit für Lösungs- und  
Diffusionsprozesse zur Verfügung steht.

15 Als Strukturbildner wird eine Substanz verwendet, welche  
die Wasserstruktur verfestigt, so daß eine  
Relaxationszeit < 120 ms, vorzugsweise < 80 ms  
resultiert. Diese geringere Relaxationszeit ist Ausdruck  
20 einer verminderter Beweglichkeit freien Wassers, das  
damit für Lösungs- und Diffusionsprozesse nicht mehr zur  
Verfügung steht.

Den dargelegten Sachverhalt verdeutlicht eine  
25 Untersuchung der T<sub>2</sub> Relaxationszeiten für ausgewählte  
Strukturbrecher und Strukturbildner (Tabelle 2).

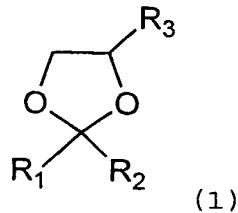
Tabelle 2

$T_2$  Relaxationszeiten für ausgewählte Strukturbrecher und Strukturbildner in Wasser (Konzentration: 0,5 mol/l)

Gelöstes	Art	$T_2$ [ms]	± SEM [ms]
-	Wasser	129	20
Saccharose	Strukturbildner	18,7	0,1
Sorbitol	Strukturbildner	119,4	14
Harnstoff	Strukturbrecher	145	15
Nicotinamid	Strukturbrecher	276	24

- 5 Das geeignete Verhältnis der beiden Substanzen wurde in einer breit angelegten Versuchsreihe mit Testosteron und anderen Steroidhormonen ermittelt. Dabei zeigte sich überraschend, daß eine additive Steigerung des transdermalen Fluxes erreicht werden kann, wenn nicht nur die Struktur des Wassers gebrochen wird, sondern zugleich durch Verwendung einer festen Dispersion des Wirkstoffes in der Zubereitung mehr Wirkstoff für die Lösung und Diffusion angeboten wird.
- 10
- 15 Überaschenderweise wird durch das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System eine erhebliche Verbesserung des transdermalen Fluxes erreicht. Dieser Wert beträgt in den untersuchten Fällen mindestens das 1,4-fache herkömmlicher TTS.
- 20
- 25 Sollte aus therapeutischen Erfordernissen eine genaue Einstellung des Fluxes gewünscht sein, so kann dies erfindungsgemäß durch die gleichzeitige Verwendung von Strukturbrechern und Strukturbildnern in einem abgemessenen Verhältnis erreicht werden.
- Ferner wird eine erfindungsgemäße Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung bereitgestellt, die in einer Menge von mindestens mehr als 10 Gew.-% und weniger als

90 Gew.-% ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1



5

enthält, in der R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste, R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy- (C1- bis C6-) Alkylresten, insbesondere Hydroxy- (C1- bis C4-) Alkylresten sowie mindestens einem Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salz und ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, enthält.

15

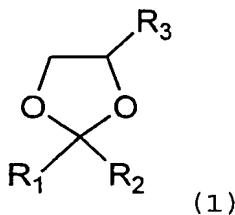
Außerdem wird erfindungsgemäß eine weitere Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung bereitgestellt. Diese umfaßt ein penetrationsverstärkendes Agens der vorstehend genannten Formel 1, wobei R1, R2 und R3 wie vorstehend definiert sind, mindestens einen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, ausgenommen Ölsäure, dessen Lipophilie, gemessen mittels Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens, im Bereich von 0 - 1,4 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,001 - 0,330 Gew.-% oder im Bereich von 0,340 - 1,400 Gew.-% liegt.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend in einer Menge von mindestens mehr als 10 Gew.-

30

% und weniger als 90 Gew-% ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1



5

wobei R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste,

10

R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy-(C1- bis C6-)Alklyresten, insbesondere Hydroxy-(C1 - bis C4-)Alkylresten

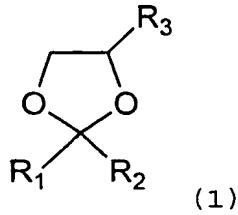
15 - sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

- ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner eine Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1

25



wobei R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste

5

R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy-(C1- bis C6-)Alkylresten, insbesondere Hydroxy-(C1- bis C4-)Alkylresten

10 - sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

15 - ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, ausgenommen Ölsäure, dessen Lipophilie, gemessen mittels Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens, im Bereich von 0 bis 1,4 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,001 bis 0,330 Gew.-% oder im Bereich von 0,340 bis 1,400 Gew.-% liegt.

20 Bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1 in einem Anteil von mehr als 10 bis 50 Gew.-%, bevorzugt mehr als 10 bis 25 Gew.-%, am allerbevorzugtesten 15 bis 25 Gew.-% enthalten ist.

25

Bevorzugt ist auch eine Zusammensetzung, wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1 Solketal (2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan) ist.

30 Weiterhin bevorzugt ist eine Zusammensetzung, desweiteren enthaltend einen Haftkleber, bevorzugt einen Haftkleber auf der Basis von Mischungen, enthaltend (Co-)Polymere auf der Basis von Bestandteilen, welche ausgewählt sind aus der Gruppe von C1- bis C6-Alkyl-(meth)acrylaten, C1- bis C5-hydroxyalkyl-(meth)acrylaten, insbesondere enthaltend einen Haftkleber auf der Basis von Mischungen,

enthaltend (Co-) Polymere auf der Basis von Bestandteilen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Vinylacetat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Glycidylmethacrylat, Butylacrylat, Acrylsäure und 5 Methylacrylat.

Außerdem bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei das weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens ausgewählt ist aus der Gruppe der gesättigten 10 Kohlenwasserstoffe mit 10 bis 30 C-Atomen, der wahlweise ungesättigten Fettalkohole mit 10 bis 30 C-Atomen, der gesättigten oder ungesättigten, ein- oder mehrwertigen Fettsäuren mit 8 bis 30 C-Atomen und deren Ester mit wahlweise ungesättigten Fettalkoholen mit 10 bis 30 C- 15 Atomen sowie Triacylglyceriden mit Fettsäureresten mit 8 bis 22 C-Atomen, bevorzugt mit 5 bis 12 C-Atomen.

Insbesondere bevorzugt ist dabei eine Zusammensetzung, wobei das weitere lipophile penetrationsverstärkende 20 Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Dioctylcyclohexan, Dodecanol, 2-Octyldodecanol, 2-Hexyldodecanol, Oleylalkohol, Laurinsäure, Ölsäure, Palmitinsäure, Dioctylether, Isopropylmyristat, Hexyllaurat, Cetearyl-isononanoat. Caprinsäure, 25 Caprinsäure-(C1 - bis C20-)alkylester, Ölsäure-(C1- bis C20-)alkylester, insbesondere Decyloleat, Oleyloleat, Docosensäure-(C1- bis C20-)alkylester.

Ganz besonders bevorzugt ist hierbei eine 30 Zusammensetzung, wobei das weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens Ethyloleat ist.

Bevorzugt ist ferner eine Zusammensetzung, wobei das weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens in einer 35 relativen Menge von mindestens 2 Gew-%, bevorzugt zwischen 5 und 15 Gew.-% enthalten ist.

Bevorzugt ist auch eine Zusammensetzung, wobei ein weiteres hydrophiles penetrationsverstärkendes Agens enthalten ist, das bevorzugt eine Wasserlöslichkeit von  
5 mindestens 5 Gew.-% aufweist.

Besonders bevorzugt ist hierbei eine Zusammensetzung, wobei das weitere hydrophile penetrationsverstärkende Agens ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  
10 Säureamiden, Polyethylenglykolen, Glykolen, Pyrrolidonen, Polymeren von Pyrrolidonederivaten, insbesondere Nicotinsäureamid oder Harnstoff.

Ganz besonders bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei  
15 das weitere hydrophile penetrationsverstärkende Agens in einer relativen Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 5 Gew.-% enthalten ist.

Ferner bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei es sich  
20 bei dem Wirkstoff um einen lipophilen Wirkstoff1 insbesondere ein steroidales Agens handelt.

Besonders bevorzugt ist hierbei eine Zusammensetzung, wobei das steroidale Agens ein Steroidhomon, insbesondere  
25 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Corticosteroiden, Sexualhormonen, bevorzugt Estrogene, Gestagene, Androgene, ist, insbesondere aus der Gruppe, bestehend aus Testosteron, Estradiol und deren Derivaten, besonders bevorzugt Testosteron, Estradiol,  
30 Ethinylestradiol und Norethisteronacetat.

Außerdem bevorzugt ist eine Zusammensetzung, wobei die Zusammensetzung den Wirkstoff in zumindest gesättigter Lösung, vorzugsweise in übersättigter Lösung enthält.

Die in dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System enthaltenen Wirkstoff können nahezu beliebig ausgewählt werden. Bevorzugte erfindungsgemäße Wirkstoffe sind aus Hormonen, 5 Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Cytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel und Neuropharmaka oder deren Mischungen ausgewählt.

10 Besonders bevorzugt sind Hormone, insbesondere Sexualhormone, wie beispielsweise Testosteron, Estradiol, Estriol, Norethisteron, Dienogest oder deren Mischungen.

15 Die erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systeme lassen sich mit einfachen Verfahren herstellen. Diese Verfahren basieren im wesentlichen auf bekannten pharmazeutischen Technologien. Das Verfahren kommt grundsätzlich ohne eine aufwendige Präzision, fertigung oder spezielle Überzugstechniken aus. Das Verfahren liefert Arzneiformen, aus denen heraus hydrophile 20 Arzneistoffe verbessert die Haut durchdringen.

25 Dabei werden die Wirkstoffe erfindungsgemäß in Form fester Dispersionen verwendet. Entsprechende Dispersionen sind herstellbar beispielsweise nach der DE-OS 44 02 462.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner Mittel zur transdermalen Verabreichung, umfassend die oben beschriebene erfindungsgemäße Zusammensetzung.

30 Besonders bevorzugt ist dabei ein Mittel, wobei das Mittel eine Emulsion, Salbe, Creme, Lotion oder transdermales therapeutisches System (TTS) ist.

35 Besonders bevorzugt ist hierbei ein TTS, mit einer gegebenenfalls abziehbaren Schutzschicht (1), mindestens

einer haftklebenden Matrixschicht, insbesondere einer haftkleberhaltigen Grundierschicht (2) sowie einer haflkleberhaltigen Hautschicht (3), einer weiteren Zwischenschicht (4) und einer wahlweise wirkstoff-  
5 und/oder wasserdampfundurchlässigen Rückschicht (5).

Insbesondere bevorzugt ist ein TTS, wobei die Zwischenschicht (4) von der Grundierschicht (2) und der Hautschicht (3) allseitig überragt wird.

10 Bevorzugt ist dabei auch ein TTS, wobei die Zusammensetzung gegebenenfalls auf drei Kompartimente aufgeteilt vorliegt, nämlich die haftkleberhaltige Grundierschicht (2), die haftkleberhaltige Hautschicht  
15 (3) und die weitere Zwischenschicht (4).

Erfnungsgemäß ist die Matrix des transdermalen therapeutischen S<sub>ystem</sub>s ein flächenförmiges klebendes Gebilde, ein Pflaster, ein Patch, ein Gel, eine Salbe,  
20 eine Creme, eine Emulsion, eine Einreibung, eine Pinselung oder ein getränktes Gewebe.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit nicht nur die bekannten flächenförmigen klebenden Gebilde  
25 (Pflaster, "Patches") sondern auch Gele, Salben, Cremes, Emulsionen, Einreibungen, Pinselungen, getränktes Gewebe und ähnliche Applikationsvorrichtungen transdermaler therapeutischer Systeme, sofern sie auf dem Zielorgan Haut oder Schleimhaut haften.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung des oben beschriebenen erfundungsgemäßen TTS, umfassend die Schritte, daß man

35 - ein erstes Laminat herstellt, indem man eine erste Mischung enthaltend den mindestens einen Wirkstoff und

einen wahlweise quervernetzbaren Haftkleber herstellt und auf einem Schutzschicht (1) -Trägermaterial aufbringt,

- ein zweites Laminat herstellt, indem man die erste  
5 Mischung auf einem Rückschicht (5) -Trägermaterial aufbringt,

- aus einem weiteren Trägermaterial, bevorzugt einem  
Vlies, eine Form scheibe ausstanzt und auf dem ersten  
10 Laminat aufbringt,

- und eine zweite Mischung, enthaltend das  
penetrationsverstärkende Agens gemäß Formel 1 und das  
weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens, auf dem  
15 weiteren Trägermaterial aufbringt,

- das zweite Laminat darüberlaminiert und Einzel-TTS  
daraus herstellt.

20 Die Herstellung des TTS beruht ansonsten auf der  
grundsätzlich bekannten pharmazeutischen Technologie  
dieser Systeme und ist somit in den dafür üblichen  
pharmazeutischen Produktionseinrichtungen ohne besondere  
Vorkehrungen durchführbar.

25 Gegenstand der Erfindung ist schließlich ein nach diesem  
Verfahren hergestelltes Erzeugnis zur Anwendung in der  
Substitutionstherapie, insbesondere  
Hormonsubstitutionstherapie.

30 Bevorzugt ist dabei ein Erzeugnis zur Anwendung bei  
Hypogonadismus, Anämie, angeborenem Angiödem, Impotenz,  
Unfruchtbarkeit oder Empfängnisverhütung.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

5    Untersuchungsmethode 1

Die transdermale Permeation der entsprechenden Arzneistoffe durch exzidierte Rindereuterhaut (Schichtdicke 1,2 mm) wurde in einer modifizierten FRANZ-Zelle (Hansen-Research) untersucht. Zu Beginn des Versuchs wurden die verwendeten Vehikel ins Donor-Kompartiment der Zelle eingebracht und über einen Zeitraum von 56 h die permeierte Masse Wirkstoff m durch vollständige Entnahme und Austausch des Akzeptor-Kompartiments nach  $t = 8, 24, 32, 48$  und 56 Stunden durch UV- bzw. fluoreszenzspektroskopische Detektion und HPLC-Trennung quantifiziert. Die  $m/t$ -Profile im Zeitabschnitt  $24 \text{ h} \leq t \leq 56 \text{ h}$  wurde linearisiert, so daß aus dem Anstieg der Regressionsgeraden der in vitro Flux J berechnet wurde.

Beispiel 1

Testosteron-Hydrogel 0,5 %

25    Folgendes Hydrogel wurde verwendet:

Testosteron	0,500 g
Carbopol ® 934	0,500 g
30    Triethanolamin	0,500 g
Ethanol 96%	46,875 g
Aqua purificata	ad 100,000 g

Dem Hydrogel wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Strukturbrecher/-bildner in entsprechender Konzentration

zugefügt und der Wasseranteil um die entsprechende Masse reduziert.

Die transdermalen in vitro-Flux-Werte J der Hydrogele,  
 5 die Standardabweichung S und die entsprechenden Enhancement-Faktoren bei Anwesenheit eines Strukturbrechers/-bildners sind in Tabelle 3 dargestellt.

10 Tabelle 3

Flux J und Enhancement-Faktor  $F_E$  der Testosteron-Hydrogele mit und ohne Zusatz von Strukturbrechern/-bildnern

15

Struktur-brecher	Struktur-bildner	Konzentration	Flux J $\pm$ S [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ]	$F_E$
/	/	/	3,1 $\pm$ 1,1	
Nicotinamid	/	0,5 mol/kg	5,5 $\pm$ 1,2	1,75
Harnstoff	/	0,5 mol/kg	6,9 $\pm$ 2,3	2,22
/	Lactose	45 g/kg	3,7 $\pm$ 0,7	1,19
/	Lactose (feste Dispersion)	45 g/kg	7,4 $\pm$ 0,7	2,39
Nicotinamid	Lactose (feste Disp.)	0,5 mol/kg/ 45 g/kg	11,8 $\pm$ 2,4	3,8

Der gefundene Flux J beträgt zwischen  $3,1 \pm 1,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$  und  $11,8 \pm 2,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ . Die Enhancement-Faktoren bei Zugabe von Strukturbrechern/-bildnern betragen zwischen 20 1,75 und 3,8. Somit konnte gezeigt werden, daß durch die Zugabe von Strukturbrechern und/oder Strukturbildnern in festen Dispersionen mit dem Wirkstoff der in vitro-Flux von Wirkstoffen gesteigert werden kann. Eine Kombination beider "Enhancer" steigert den Flux additiv.

25

Beispiel 2

Estriol-Creme 4 %

5 Folgende Creme wurde verwendet:

Estriol	4,000 g
Konservierungsmittel	0,025 g
Propylenglycol	2,000 g
10 Silikonöl	2,000 g
Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	5,000 g
Triglyceride, mittelkettig	5,000 g
Fettphase	35,200 g
Gereinigtes Wasser	46,775 g

15 Dem Hydrogel wurden die in Tabelle 4 aufgeführten Strukturbrecher/-bildner in entsprechender Konzentration zugefügt und der Wassergehalt um die entsprechende Masse reduziert.

20 Die transdermalen in vitro-Flux-Werte J der Cremes, die Standardabweichung S und die entsprechenden Enhancement-Faktoren F<sub>E</sub> bei Abwesenheit eines Strukturbrechers/-bildners sind in Tabelle 4 dargestellt.

25

Tabelle 4

Flux J und Enhancement-Faktor  $F_E$  der Estriol-Cremes mit und ohne Zusatz von Strukturbrechern/-bildnern

5

Struktur-brecher	Struktur-bildner	Konzen-tration	Flux J ± S [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ]	$F_E$
/	/	/	0,184 ± 0,023	/
Nicotinamid	/	1 mol/l	0,508 ± 0,060	2,76

Der gefundene Flux beträgt zwischen  $0,184 \pm 0,023 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$  und  $0,508 \pm 0,060 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ . Der Enhancement-Faktor bei Zugabe von Nicotinamid beträgt 2,76. Somit konnte gezeigt werden, daß durch die Zugabe von Strukturbrechern der in vitro-Flux von Wirkstoffen gesteigert werden kann.

10

15

Beispiel 3

Dienogest-Hydrogel 0,5 %

Folgendes Hydrogel wurde verwendet:

20

25

Dienogest	0,500 g
Carbopol ® 934	0,500 g
Triethanolamin	0,500 g
Ethanol 96%	46,875 g
Aqua purificata	ad 100,000 g

30

Dem Hydrogel wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Strukturbrecher/-bildner in entsprechender Konzentration zugefügt und der Wasseranteil um die entsprechende Masse reduziert.

Die transdermalen in vitro-Flux-Werte J der Hydrogele, die Standardabweichung S und die entsprechenden Enhancement-Faktoren bei Anwesenheit eines Strukturbrechers/- bildners sind in Tabelle 5  
5 dargestellt.

#### Tabelle 5

10 Flux J und Enhancement-Faktor  $F_E$  der Dienogest-Hydrogele mit und ohne Zusatz von Strukturbrechern/ -bildnern

Struktur- brecher	Struktur- bildner	Konzen- tration	Flux J $\pm$ S [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ]	$F_E$
/	/	/	1,38 $\pm$ 0,27	
Nicotinamid	Lactose (feste Dispersion)	0,5 mol/kg 45 g/kg	1,97 $\pm$ 0,26	1,43

15 Der gefundene Flux J beträgt zwischen 1,38  $\pm$  0,27  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$  und 1,97  $\pm$  0,26  $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ . Die Enhancement-Faktoren bei Zugabe von Strukturbrechern/ -bildnern beträgt 1,43. Somit konnte gezeigt werden, daß durch die Zugabe von Strukturbrechern und/oder Strukturbildnern in festen 20 Dispersionen mit dem Wirkstoff der in vitro-Flux von Wirkstoffen gesteigert werden kann.

#### Untersuchungsmethode 2

25 Studiendesign:  
Es wurde eine offene randomisierte dreiarmige Cross-over-Studie durchgeführt, dessen einer Arm das Testosteron-TTS darstellte. Dieses TTS soll 2,5 mg Testosteron über 24 Stunden kontrolliert freisetzen. Als Testpersonen wurden  
30

9 postmenopausale bzw. menopausale Frauen im Alter von 20 bis 65 Jahren ausgewählt.

Das Testosteron-TTS wurde zur Zeit  $t_0$  auf den Unterarm 5 aufgebracht und nach 24 Stunden entfernt. Das Serum wurde zu bestimmten Zeiten entnommen und hinsichtlich der Testosteron-Konzentration mit RIA analysiert. Die letzte Entnahme erfolgte 24 Stunden nach Entfernen des TTS.

10

Beispiel 4

Das untersuchte Testosteron-TTS war wie in Tabelle 6 dargestellt zusammengesetzt.

15

Tabelle 6

Zusammensetzung des Testosteron-TTS

Rohstoff	Gehalt/TTS	% in der Matrix
Testosteron	8,4 mg	3,00
Nicotinamid	14,0 mg	5,00
Matrix	257,6 mg	92,00
Backing Layer	35,0 cm <sup>2</sup>	
Release Liner	46,2 cm <sup>2</sup>	

20

In Tabelle 7 sind die mittleren Testosteron-Serum-Konzentrationen des Testosteron-TTS der Pilotstudie zusammengestellt.

Tabelle 7

Testosteron-Serum-Konzentrationen c des Testosteron-TTS  
in Abhängigkeit von der Zeit t

5

t [h]	1	2	3	4	5	7	8	10
c [ng/ml]	0,01	0,05	0,15	0,24	0,62	0,65	0,77	0,90
t [h]	12	16	24	25	26	28	32	48
c [ng/ml]	1,05	1,25	1,15	0,82	0,58	0,33	0,14	0,10

Figur 1 zeigt die mittleren Serumkonzentrationen der untersuchten Probandinnen (n = 8) von Testosteron über einen Zeitraum von 48 Stunden. Die Serumkonzentrationen liegen im Bereich von 0,01 ng/ml nach 1 Stunde und 1,25 ng/ml nach 16 Stunden.

Es ist nach einer kurzen lag-Zeit von ca. 2 Stunden ein deutlicher Anstieg der Serumkonzentrationen zu erkennen, der im Bereich von über 1 ng/ml über 12 Stunden konstant bleibt. 24 Stunden nach Aufbringen des TTS fällt die Serumspiegelkurve relativ jäh ab. Das bedeutet, daß nach etwa 24 Stunden der überwiegende Teil des Testosterons aus dem TTS herausdiffundiert und durch die Haut permeiert ist.

Untersuchungsmethode 3

25 Studiendesign:

Es wurde eine offene randomisierte dreiarmige Cross-over-Studie mit "single dose" Applikation durchgeführt. Die drei Arme waren drei Estriol Cremes gleicher Grundlage und unterschiedlicher Dosierung des Wirkstoffes. Es sollte die Bioverfügbarkeit von Estriol nach transdermaler Applikation festgestellt werden. Als Testpersonen wurden 9 postmenopausale Frauen ausgewählt. Die entsprechenden

Estriol Cremes wurden zur Zeit  $t_0$  auf den Unterarm aufgetragen. Das Serum wurde zu bestimmten Zeiten in einem Zeitraum bis 24 Stunden entnommen und hinsichtlich der Estriol-Konzentration mit RIA analysiert. Die letzte Entnahme erfolgte 24 Stunden nach Applikation der Cremes.

### Beispiel 5

#### 10      Estriol Cremes

Die Zusammensetzung der untersuchten Cremes ist in Tabelle 8 zusammengestellt.

#### 15      Tabelle 8

Zusammensetzung der Estriol Cremes 1, 3 und 10

Wirk- und Hilfsstoffe	Estriol 1	Estriol 3	Estriol 10
Estriol	1,000 g	3,000 g	10,000 g
Konservierungsmittel	0,025 g	0,024 g	0,022 g
Propylenglycol	1,980 g	1,940 g	1,800 g
Silikonöl	1,980 g	1,940 g	1,800 g
Glycerolmonostearat, selbstemulgierend	4,950 g	4,850 g	4,500 g
Triglyceride, mittelkettig	4,950 g	4,850 g	4,500 g
Fettphase	34,848 g	34,144 g	31,680 g
Nicotinsäureamid	6,039 g	5,917 g	5,490 g
gereinigtes Wasser	44,228 g	43,335 g	40,208 g

Figur 2 zeigt die mittleren Estriol-Serumkonzentrationen der untersuchten Probandinnen ( $n = 8$ ) über einen Zeitraum von 24 Stunden. Die Serumkonzentrationen liegen im Bereich von 1,09 pg/ml nach 0 Stunden und 222,04 pg/ml nach 24 Stunden (jeweils Estriol Creme 10).

Es ist nach einer lag-Zeit von ca. 10 - 12 Stunden ein deutlicher Anstieg der Serumkonzentrationen zu erkennen. Sie liegen bei der Estriol Creme 10 am höchsten und bei 5 der Estriol Creme 1 am niedrigsten. Es ist eine Konzentrations- bzw. Dosisabhängigkeit der Serumkonzentrationen zu erkennen. Da die Serumkonzentrationen bis 24 Stunden nach Applikation noch bei allen drei Cremes ansteigen, ist ein weiterer Anstieg der Serumkonzentrationen zu erwarten.

#### Untersuchungsmethode 4

15 Zur Überprüfung des Wirkprinzips der Strukturbrecher wurden NMR-Experimente an einem Biospec 47/40 der Firma Brucker durchgeführt (Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik, D-St. Ingört). Die Feldstärke betrug 4,7 T. Zur Sicherheit wurden in jeweils einem 20 Experiment (Repetitionszeit 1,5 s) gleichzeitig 3 koronale, aneinander angrenzende Schnitte für das vordere Glied des Mittelfingers von Probanden aufgenommen. Für den Schnitt wurden 8 Echobilder im zeitlichen Abstand von 25 8 ms gemessen (Hermite-Impulse, Dauer 1 ms), so daß 24 Bilder resultierten. Die Dicke der selektierten Schnitte betrug 2 mm. Für jedes Bild wurden 256\*256 Pixel aufgenommen, die ein Sichtfeld von 3 cm abdeckten. Damit wurde eine Auflösung in der Bildebene von 120 µm gewährleistet. Zur Auswertung diente die Software 30 TOMIKON.

Beispiel 6

Hydrogel mit 0,5 mol/kg Nicotinamid

5 Den Probanden wurde ein Gel mit dem erfinderischen Prinzip (vgl. Beispiel 1) im Vergleich zu einem Gel ohne Zusätze appliziert (aus arzneimittelrechtlichen Gründen wurde mit wirkstofffreien Gelen gearbeitet).

10 Die Untersuchung zeigte

1. anhand der Protonenspindichte eine Beeinflussung des Wassers (wahrscheinlich in der Region B) durch das erfindungsgemäße Prinzip,

15 2. anhand der  $T_2$  Relaxationszeiten eine deutliche Beeinflussung der äußeren Hautschichten durch das erfindungsgemäße Prinzip.

20 Hier wurden in einer *in vitro* Studie für ein ethanolisches Hydrogel ohne Nicotinamid-Zusatz ein  $T_2$ -Wert von 46,4 ms gefunden. Der Zusatz von 1 M Nicotinamid führte zu einem  $T_2$ -Wert von 61,2 ms, wohingegen eine Darstellung des Gels unter Nicotinamid-Zusatz mit der "HSP"-Technik (feste Dispersion von Wirkstoff und Lactose) zu einer Verkürzung der  $T_2$  Relaxationszeit von 34,0 ms führte.

30 Zusammenfassend lässt sich das Ergebnis der Untersuchungen wie folgt zusammenfassen:

- Durch einen Strukturbrecher wird freies Wasser für die Lösung und Diffusion zur Verfügung gestellt. Dabei lässt sich das Ausmaß dieses Prozesses durch die Art und/oder Konzentration des Strukturbrechers und/oder durch die Abmischung mit einem

Strukturbildner sehr genau den jeweiligen Erfordernissen anpassen.

- 5 - Der Wirkstoff kann, wenn er als feste Dispersion vorliegt, in dem freien Wasser schnell in Lösung gehen und diffundieren.

#### Untersuchungsmethode 5

10 Studiendesign:  
Es wurde eine offene randomisierte vierarmige Cross-over-Studie durchgeführt, deren einer Arm ein Testosteron-TTS nach Beispiel 7 darstellte. Dieses TTS soll 3,5 mg  
15 Testosteron über 24 Stunden kontrolliert freisetzen. Als Testpersonen wurden 8 post- bzw. menopausale Frauen im Alter von 20 bis 65 Jahren ausgewählt.

20 Das Testosteron-TTS wurde zur Zeit  $t_0$  auf den Unterarm aufgebracht und nach 24 Stunden entfernt. Den Frauen wurde Blut zu bestimmten Zeiten entnommen, und im Serum wurde die Testosteron-Konzentration mittels RIA analysiert. Die letzte Blutentnahme erfolgte 10 Stunden nach Entfernen des TTS.

25 Beispiel 7

Das untersuchte Testosteron-TTS war wie in Tabelle 9 dargestellt zusammengesetzt.

Tabelle 9

## Zusammensetzung des Testosteron-TTS

Rohstoff	Gehalt/TTS	% in der Matrix
Testosteron	21,0 mg	3,50
Nicotinamid	21,0 mg	3,50
Matrixkomponenten	556,32 mg	93,00
Backing Layer	35,0 cm <sup>2</sup>	
Release Liner	46,2 cm <sup>2</sup>	

5

In Tabelle 10 sind die mittleren Testosteron-Serum-Konzentrationen des Testosteron-TTS zusammengestellt.

Tabelle 10

10

Testosteron-Serum-Konzentrationen c des Testosteron-TTS in Abhängigkeit von der Zeit t

t [h]	0	1,5	3	5	7	9	12	16
c [ng/ml]	0	0,04	0,40	0,78	1,40	1,57	1,88	2,20
t [h]	24	25	26	27	28	30	32	34
c [ng/ml]	2,00	1,29	1,21	0,98	0,86	0,76	0,43	0,24

15 Figur 3 zeigt die mittleren Serumkonzentrationen (n=8) von Testosteron über einen Zeitraum vom 34 Stunden. Die Serumkonzentrationen liegen im Bereich von 0,04 ng/ml nach 1,5 Stunden und 2,20 ng/ml nach 16 Stunden.

20 Es ist nach einer kurzen lag-Zeit von ca. 2 Stunden ein deutlicher Anstieg der Serumkonzentrationen zu erkennen, der im Bereich von über 1 ng/ml über 20 Stunden bleibt. 24 Stunden nach Aufbringen des TTS, zeitgleich mit dem Entfernen des TTS, fällt die Serumspiegelkurve kontinuierlich ab.

## Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System zur Anwendung

5 auf der Haut und/oder Schleimhaut bestehend aus mindestens einem Wirkstoff in Form einer festen Dispersion in Kombination mit mindestens einem Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.

10 2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die feste Dispersion eine molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffs in einer inerten Trägersubstanz ist.

15 3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die inerte Trägersubstanz aus an sich bekannten inerten Trägerstoffen für feste Dispersionen, wie Saccharose, Lactose, Bernsteinsäure Polyethylenglycolen, 20 Polyvinylpyrrolidon, Harnstoff, Mannitol, Mannitose oder deren Mischungen ausgewählt ist.

25 4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbrecher aus der Gruppe der Carbonsäureamide, wie Harnstoff, Nicotinsäureamid, Bernsteinsäureamid, Methylacetamid, Ethylacetamid oder deren Mischungen ausgewählt ist.

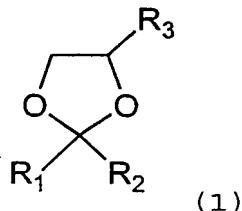
30 35 5. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Relaxationszeit mehr als 120 ms, vorzugsweise mehr als 150 ms beträgt.

6. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Strukturbildner aus der Gruppe der Polyole, wie beispielsweise Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, aus der Gruppe der Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbitol und/oder aus der Gruppe der Zucker, wie beispielsweise Saccharose oder Glucose oder deren Mischungen ausgewählt ist.
- 5 10 7. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Relaxationszeit weniger als 119 ms, vorzugsweise weniger als 80 ms beträgt.
- 15 8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen Strukturbrecher und Strukturbildner 10:1 bis 1:10 beträgt.
- 20 9. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis zwischen Strukturbrecher und Strukturbildner 2:1 bis 1:2 beträgt.
- 25 10. Transdermales therapeutisches System gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus Hormonen, Immunmodulatoren, Immunsuppressiva, Antibiotika, Cytostatika, Diuretika, Magen-Darm-Mittel, Herz-Kreislauf-Mittel  
30 und Neuropharmaka oder deren Mischungen ausgewählt ist.
11. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus Hormonen, wie Testosteron, Estradiol, Estriol,  
35

Norethisteron, Dienogest oder deren Mischungen ausgewählt ist.

12. Transdermales therapeutisches System einem der  
5 Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix ein flächenförmiges klebendes Gebilde, ein Pflaster, ein Patch, ein Gel, eine Salbe, eine Creme, eine Emulsion, eine Einreibung, eine Pinselung oder ein getränktes Gewebe ist.

10 13. Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend, umfassend in einer Menge von mindestens mehr als 10 Gew.-% und weniger als 90 Gew-% ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden  
15 Formel 1



20 wobei R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylreste,

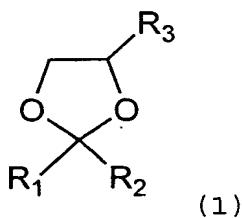
25 R<sub>3</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy- (C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-)Alklyresten, insbesondere Hydroxy- (C<sub>1</sub> - bis C<sub>4</sub>-)Alkylresten

- sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

30 - ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens.

14. Zusammensetzung zur transdermalen Verabreichung, umfassend ein penetrationsverstärkendes Agens der nachfolgenden Formel 1

5



wobei R1 und R2 identisch oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe der C1- bis C6-Alkylreste, insbesondere der wahlweise verzweigten, gesättigten C1- bis C4-Alkylreste

10

R3 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxy- (C1- bis C6-) Alkylresten, insbesondere Hydroxy- (C1- bis C4-) Alkylresten

15

- sowie mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz und

20

- ein weiteres lipophiles penetrationsverstärkendes Agens, ausgenommen Ölsäure, dessen Lipophilie, gemessen mittels Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens, im Bereich von 0 bis 1,4 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von 0,001 bis 0,330 Gew.-% oder im Bereich von 0,340 bis 1,400 Gew.-% liegt.

25

15. Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14, wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1 in einem Anteil von mehr als 10 bis 50 Gew.-%, bevorzugt mehr als 10 bis 25 Gew.-%, am allerbevorzugtesten 15 bis 25 Gew.-% enthalten ist.

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 15,  
wobei das penetrationsverstärkende Agens der Formel 1  
Solketal (2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan)  
ist.

5  
10  
15  
20  
17. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden  
Ansprüche 13 bis 16, des weiteren enthaltend einen  
Haftkleber, bevorzugt einen Haftkleber auf der Basis  
von Mischungen, enthaltend (Co-)Polymere auf der  
Basis von Bestandteilen, welche ausgewählt sind aus  
der Gruppe von C1- bis C6-Alkyl-(meth)acrylaten, C1-  
bis C5-hydroxyalkyl-(meth)acrylaten, insbesondere  
enthaltend einen Haftkleber auf der Basis von  
Mischungen, enthaltend (Co-)Polymere auf der Basis  
von Bestandteilen, ausgewählt aus der Gruppe,  
bestehend aus Vinylacetat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-  
Hydroxyethylacrylat, Glycidylmethacrylat,  
Butylacrylat, Acrylsäure und Methylacrylat.

25  
30  
18. Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche  
13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das weitere  
lipophile penetrationsverstärkende Agens ausgewählt  
ist aus der Gruppe der gesättigten Kohlenwasserstoffe  
mit 10 bis 30 C-Atomen, der wahlweise ungesättigten  
Fettalkohole mit 10 bis 30 C-Atomen, der gesättigten  
oder ungesättigten, ein- oder mehrwertigen Fettsäuren  
mit 8 bis 30 C-Atomen und deren Ester mit wahlweise  
ungesättigten Fettalkoholen mit 10 bis 30 C-Atomen  
sowie Triacylglyceriden mit Fettsäureresten mit 8 bis  
22 C-Atomen, bevorzugt mit 5 bis 12 C-Atomen.

35  
19.1 Zusammensetzung nach Anspruch 18, dadurch  
gekennzeichnet, daß das weitere lipophile  
penetrationsverstärkende Agens ausgewählt ist aus der  
Gruppe, bestehend aus Dioctylcyclohexan, Dodecanol,

2-Octyldodecanol, 2-Hexyldodecanol, Oleylalkohol,  
Laurinsäure, Ölsäure, Palmitinsäure, Dioctylether,  
Isopropylmyristat, Hexyllaurat, Cetearyl-isoononanoat.  
Caprinsäure, Caprinsäure-(C<sub>1</sub> - bis C<sub>20</sub>)alkylester,  
Ölsäure-(C<sub>1</sub>- bis C<sub>20</sub>)alkylester, insbesondere  
Decyloleat, Oleyloleat, Docosensäure-(C<sub>1</sub>- bis  
C<sub>20</sub>)alkylester.

5

20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch  
10 gekennzeichnet, daß das weitere lipophile  
penetrationsverstärkende Agens Ethyloleat ist.
21. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden  
15 Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das  
weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens in  
einer relativen Menge von mindestens 2 Gew.-%,  
bevorzugt zwischen 5 und 15 Gew.-% enthalten ist.
22. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden  
20 Ansprüche 13 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß ein  
weiteres hydrophiles penetrationsverstärkendes Agens  
enthalten ist, das bevorzugt eine Wasserlöslichkeit  
von mindestens 5 Gew.-% aufweist.
- 25 23. Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch  
gekennzeichnet, daß das weitere hydrophile  
penetrationsverstärkende Agens ausgewählt ist aus der  
Gruppe, bestehend aus Säureamiden,  
Polyethylenglykolen, Glykolen, Pyrrolidonen,  
30 Polymeren von Pyrrolidonderivaten, insbesondere  
Nicotinsäureamid oder Harnstoff.
24. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 22 bis 23,  
dadurch gekennzeichnet, daß das weitere hydrophile  
35 penetrationsverstärkende Agens in einer relativen

Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 5 Gew.-% enthalten ist.

25. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 13 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff um einen lipophilen Wirkstoff, insbesondere ein steroidales Agens handelt.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß das steroidale Agens ein Steroidhomon, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Corticosteroiden, Sexualhormonen, bevorzugt Estrogene, Gestagene, Androgene, ist, insbesondere aus der Gruppe, bestehend aus Testosteron, Estradiol und deren Derivaten, besonders bevorzugt Testosteron, Estradiol, Ethinylestradiol und Norethisteronacetat.
27. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 13 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung den Wirkstoff in zumindest gesättigter Lösung, vorzugsweise in übersättigter Lösung enthält.
28. Mittel zur transdermalen Verabreichung, umfassend die Zusammensetzung nach einem der vorherigen Ansprüche 13 bis 27.
29. Mittel nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel eine Emulsion, Salbe, Creme, Lotion oder transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
30. TTS nach Anspruch 28, mit einer gegebenenfalls abziehbaren Schutzschicht, mindestens einer haftklebenden Matrixschicht, insbesondere einer haftkleberhaltigen Grundierschicht sowie einer

haftkleberhaltigen Hautschicht, einer weiteren Zwischenschicht und einer wahlweise wirkstoff- und/oder wasserdampfundurchlässigen Rückschicht.

5 31. TTS nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Zwischenschicht von der Grundierschicht und der Hautschicht allseitig überragt wird.

10 32. TTS nach einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 27 auf drei Kompartimente aufgeteilt vorliegt, nämlich die haftkleberhaltige Grundierschicht, die haftkleberhaltige Hautschicht und die weitere Zwischenschicht.

15 33. Verfahren zur Herstellung des TTS nach einem der Ansprüche 30 bis 32 umfassend die Schritte, daß man

20 - ein erstes Laminat herstellt, indem man eine erste Mischung enthaltend den mindestens einen Wirkstoff und einen wahlweise quervernetzbaren Haftkleber herstellt und auf einem Schutzschicht-Trägermaterial aufbringt,

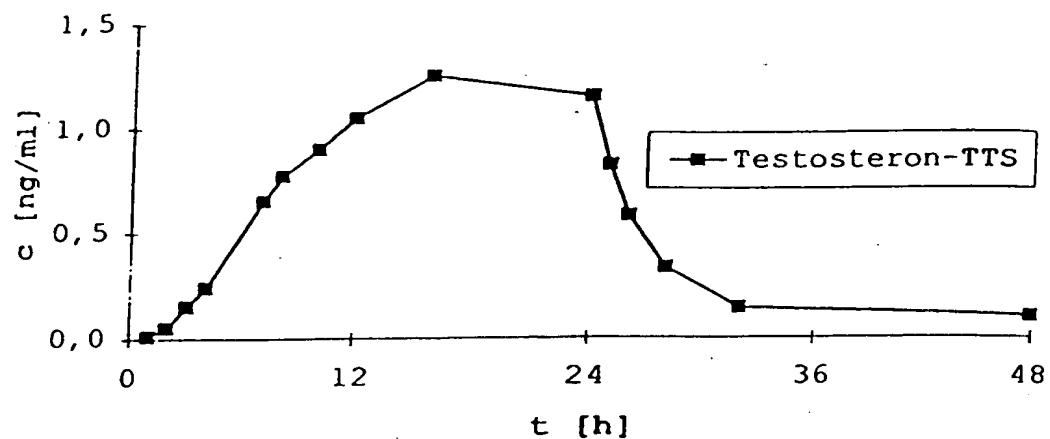
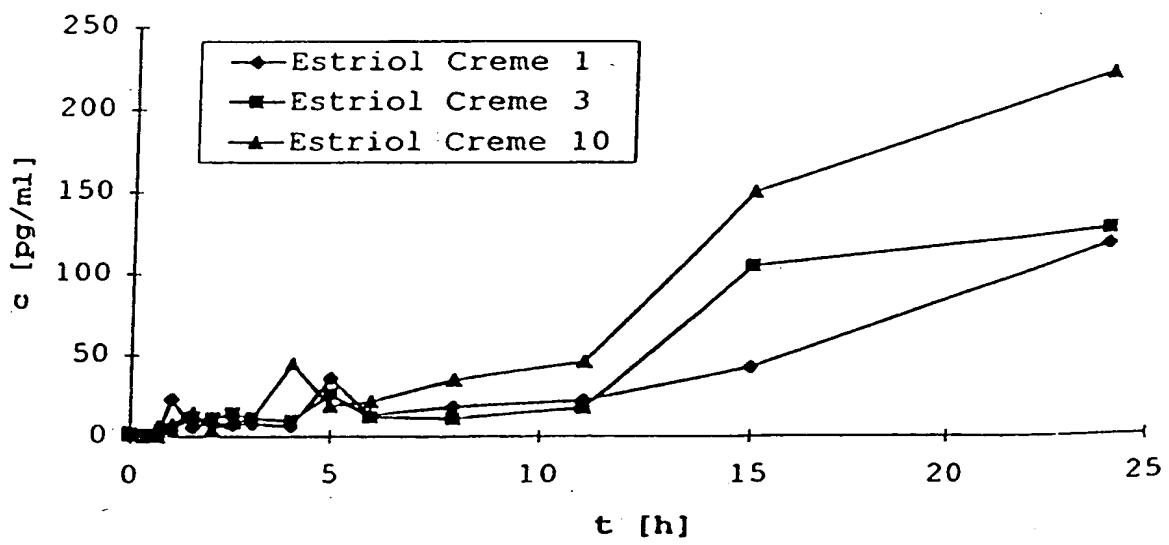
25 - ein zweites Laminat herstellt, indem man die erste Mischung auf einem Rückschicht-Trägermaterial aufbringt,

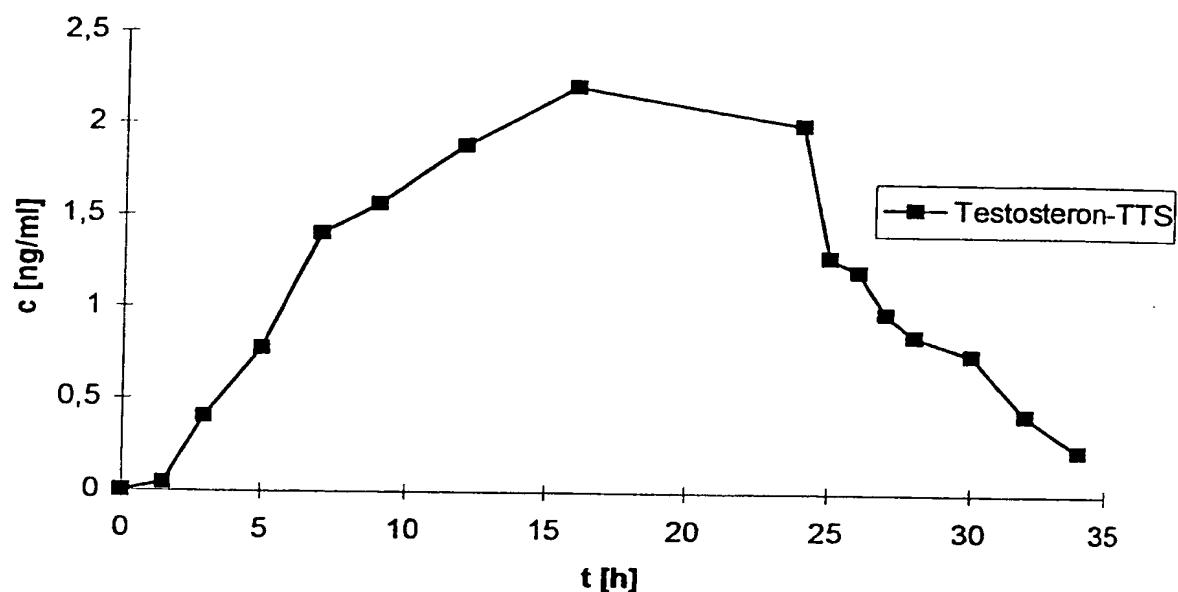
30 - aus einem weiteren Trägermaterial, bevorzugt einem Vlies, eine Formscheibe ausstanzt und auf dem ersten Laminat aufbringt,

35 - und eine zweite Mischung, enthaltend das penetrationsverstärkende Agens gemäß Formel 1 und das weitere lipophile penetrationsverstärkende Agens, auf dem weiteren Trägermaterial aufbringt,

- das zweite Laminat darüberlaminiert und Einzel-TTS daraus herstellt.

- 5        34. Erzeugnis nach einem der Ansprüche 13 bis 32 zur Anwendung in der Substitutionstherapie, insbesondere Hormonsubstitutionstherapie.
- 10      35. Erzeugnis nach Anspruch 34 zur Anwendung bei Hypogonadismus, Anämie, angeborenem Angiödem, Impotenz, Unfruchtbarkeit oder Empfängnisverhütung.

**Fig. 1****Fig. 2**

**Fig. 3**

**PCT**

ORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro


**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/70, 9/00, 9/06, 47/00, 47/22</b>		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/30203</b>
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>16. Juli 1998 (16.07.98)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE98/00157</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>13. Januar 1998 (13.01.98)</b>		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: <b>22. April 1999 (22.04.99)</b>	
(30) Prioritätsdaten: <b>197 01 949.8 13. Januar 1997 (13.01.97) DE</b>		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Otto-Schott-Strasse 15, D-07745 Jena (DE). LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): DITTGEN, Michael [DE/DE]; Heidenberg 35/37, D-99510 Apolda (DE). FRICKE, Sabine [DE/DE]; An der Riese 1 B, D-07749 Jena (DE). VÖLKEL, Christoph [DE/DE]; Bibliotheksweg 3, D-07743 Jena (DE). AHRENS, Kathrin [DE/DE]; Roßberg Ring 25, D-64354 Reinheim (DE). GERECKE, Hagen [DE/DE]; Nollendorfer Strasse 18, D-07743 Jena (DE). KÖPKE, Kai [DE/CH]; Steinackerring 473, CH-5042 Hirschthal (CH).			
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-14129 Berlin (DE).			

**(54) Title:** TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM**(54) Bezeichnung:** TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM**(57) Abstract**

The invention relates to a transdermal therapeutic system for skin and/or mucosa applications, comprising at least one active substance in the form of a solid dispersion in combination with at least one structuring agent and/or at least one deconstructing agent in a common matrix.

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System zur Anwendung auf der Haut und/oder Schleimhaut, bestehend aus mindestens einem Wirkstoff in Form einer festen Dispersion in Kombination mit mindestens einem Strukturbrecher und/oder mindestens einem Strukturbildner in einer gemeinsamen Matrix.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 98/00157

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/70 A61K9/00 A61K9/06 A61K47/00 A61K47/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 879 119 A (YUTAKA KONNO ET AL.) 7 November 1989 see column 2, line 49 - column 3, line 20; claims 1,7; examples 1,4,5,8-10 ---	1-10,12
X	EP 0 152 281 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 21 August 1985 see abstract; claims 1,5,7,10 see page 4, line 8 - line 16 see page 4, line 24 - page 5, line 15 ---	1-10,12
X	AT 393 624 B (CIBA-GEIGY AG) 25 November 1991 see page 3, line 27 - line 48 see page 5, line 38 - line 57; claim 1 ---	1-7, 10-12 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 September 1998

Date of mailing of the international search report

- 8. 01. 99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MAZZUCCO

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.  
PCT/DE 98/00157

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 22321 A (SCHERING AG) 24 August 1995 see abstract; claims 1-4 see page 4, line 5 - line 10 see page 4, line 18 - line 28; example 1 ---	1-12
X	WO 95 22322 A (SCHERING AG) 24 August 1995 see abstract; claims 1-4,6,7 see page 7, line 9 - page 8, line 10 ---	1-12
X	WO 93 02669 A (SCHERING AG) 18 February 1993 see abstract; claims 1-3,6; examples 1-3 see page 3, line 9 - page 4, line 15 ---	1-7, 10-12
X	WO 93 08795 A (SCHERING AG) 13 May 1993  see abstract; claims 1,3,5; examples 4,6 see page 2, line 21 - line 34 see page 3, line 9 - page 5, line 6 ---	1-7, 10-12
X	EP 0 425 968 A (G.D. SEARLE & CO.) 8 May 1991 see abstract; claims 1-4,9 see page 4, line 19 - line 35 see page 5, line 25 - line 27 see page 5, line 36 see page 5, line 39 ---	1-10,12
X	WO 95 19162 A (LTS LOHMANN THERAPIESYSTEME GMBH & CO. KG.) 20 July 1995 see abstract; claims 1-5,11 see page 5, line 23 - page 7, line 11 ---	1-5, 10-12
X	US 4 777 047 A (BAUER K.H. ET AL.) 11 October 1988 cited in the application  see column 1, line 42 - column 2, line 4 see column 3, lines 31-56 in combination with column 3, lines 67-68 see column 4, line 9 - line 16 ---	1-3,6, 10, 12-14, 16,18, 19,25,29
X	EP 0 622 075 A (HERCON LABORATORIES CORP.) 2 November 1994 see abstract; claims 1,3,5,7; examples 30-37 ---	1,2,6,7, 10-12
X	EP 0 410 696 A (E.R. SQUIBB & SONS, INC. NC.) 30 January 1991 see abstract; claims 1-9; example A see column 3, line 26 - line 34 ---	1-3,6,7, 10,12
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/DE 98/00157

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI            Section Ch, Week 9440            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class A96, AN 94-322096            XP002900196            &amp; JP 06 247856 A (SHISEIDO CO LTD)            , 6 September 1994            see abstract</p> <p>---</p>	1-7, 12
X	<p>DATABASE WPI            Section Ch, Week 8619            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class B05, AN 86-123252            XP002900197            &amp; JP 61 063615 A (NAITO S.), 1 April 1986            see abstract</p> <p>---</p>	1,2,4,12
X	<p>DATABASE WPI            Section Ch, Week 8007            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class A96, AN 80-11979c            XP002900198            &amp; JP 55 002604 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO            CO), 10 January 1980            see abstract</p> <p>---</p>	1,2,4,12
X	<p>EP 0 732 100 A (ADHESIVE RES. INC.)            18 September 1996            see abstract</p> <p>&amp; DATABASE WPI            Section Ch, Week 9642            Derwent Publications Ltd., London, GB;            Class A61, AN 96-414244            XP002900199            see abstract</p> <p>---</p>	1-3,6,7, 10,11
X	<p>AKHTER, S.A. ET AL.: "Penetration            Enhancers in Human Skin - Effect of Oleic            Acid and Azone on Flurbiprofen Permeation"            JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY,            BRITISH PHARMACEUTICAL CONFERENCE 1984,            SCIENCE PROCEEDINGS, 121ST MEETING, 11-14            SEPTEMBER 1984, SOUTHAMPTON,            vol. 36, December 1984, XP002900200            cited in the application            see the whole document</p> <p>---</p>	13,15, 16,18, 19,21, 25,28,29
X	<p>US 5 422 361 A (MUNAYYER F.J.) 6 June 1995            cited in the application            see examples 1A-NO.3            see column 5, line 1 - line 10</p> <p>---</p>	13-16, 18,21-29
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/00157

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94 22481 A (LTD LOHMANN THERAPIESYSTEME GMBH & CO KG) 13 October 1994 cited in the application see abstract; claims 1-4 see page 2, line 18 - page 3, last line ---	13-35
Y	WO 94 10984 A (LTD LOHMANN THERAPIESYSTEME GMBH & CO KG) 26 May 1994 see abstract; claims 1-6 see page 4, line 9 - line 14 see page 4, line 28 - page 5, line 25 ---	13-35
Y	DE 44 10 637 C (BOEHRINGER INGELHEIM) 21 September 1995 see claims 1-5 see page 2, line 12 - line 14 see page 2, line 54 - line 58 see page 2, line 22 - line 23 see page 3, line 17 - line 27 -----	13-35

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No.

PCT/DE 98/00157

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. Claims 1-12
2. Claims 13-35

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/00157

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 4879119	A	07-11-1989		JP 60174716 A EP 0153200 A US 4685911 A		09-09-1985 28-08-1985 11-08-1987
EP 0152281	A	21-08-1985		JP 60166617 A JP 60243015 A JP 61036218 A US 4637930 A		29-08-1985 03-12-1985 20-02-1986 20-01-1987
AT 393624	B	25-11-1991		CH 674618 A AT 87488 A AU 612360 B AU 1532388 A BE 1000696 A CA 1300021 A DE 3810896 A DE 3870504 A DK 179688 A EP 0285563 A FR 2613233 A GB 2208147 A,B GR 88100213 A GR 3005038 T IE 61114 B JP 1924855 C JP 6051623 B JP 63258817 A KR 9609648 B LU 87184 A NL 8800836 A PT 87125 B SE 8801185 A US 4913905 A US 5128124 A ZA 8802326 A		29-06-1990 15-05-1991 11-07-1991 13-10-1988 14-03-1989 05-05-1992 20-10-1988 04-06-1992 03-10-1988 05-10-1988 07-10-1988 08-03-1989 31-01-1989 24-05-1993 05-10-1994 25-04-1995 06-07-1994 26-10-1988 23-07-1996 06-04-1989 01-11-1988 31-07-1992 01-10-1989 03-04-1990 07-07-1992 03-10-1988
WO 9522321	A	24-08-1995		DE 4405899 A AU 1578695 A CA 2183544 A EP 0744943 A HU 74458 A JP 9508911 T NO 963433 A NZ 279226 A		24-08-1995 04-09-1995 24-08-1995 04-12-1996 30-12-1996 09-09-1997 16-08-1996 27-05-1998
WO 9522322	A	24-08-1995		DE 4405898 A AU 1706695 A CA 2183543 A EP 0744944 A HU 74876 A JP 9508912 T NO 963447 A NZ 279820 A		24-08-1995 04-09-1995 24-08-1995 04-12-1996 28-02-1997 09-09-1997 19-08-1996 26-08-1998
WO 9302669	A	18-02-1993		DE 4210165 A AT 151985 T AU 676826 B AU 2229892 A		04-02-1993 15-05-1997 27-03-1997 02-03-1993

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 98/00157

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9302669	A	CA 2114537 A DE 59208408 D DK 596903 T EP 0596903 A ES 2103952 T FI 940427 A GR 3024097 T HU 66125 A JP 6509346 T NO 940313 A PT 100737 A		18-02-1993 28-05-1997 03-11-1997 18-05-1994 01-10-1997 28-01-1994 31-10-1997 28-09-1994 20-10-1994 28-01-1994 29-10-1993
WO 9308795	A	13-05-1993	DE 4210711 A AT 158181 T AU 1652997 A AU 2895392 A CA 2120599 A DE 59208918 D DK 610357 T EP 0610357 A ES 2106888 T FI 942011 A GR 3025237 T HU 72964 A JP 7506083 T NO 941593 A PT 101019 A US 5676968 A	06-05-1993 15-10-1997 29-05-1997 07-06-1993 13-05-1993 23-10-1997 11-05-1998 17-08-1994 16-11-1997 29-04-1994 27-02-1998 28-06-1996 06-07-1995 29-04-1994 28-02-1994 14-10-1997
EP 425968	A	08-05-1991	CA 2028256 A JP 3209316 A PT 95644 A	24-04-1991 12-09-1991 13-09-1991
WO 9519162	A	20-07-1995	DE 4400770 C AU 1455295 A CA 2181072 A CZ 9602053 A EP 0739199 A FI 962702 A HU 74455 A JP 9511229 T NO 962933 A NZ 278593 A PL 315527 A SK 91596 A ZA 9500226 A	02-02-1995 01-08-1995 20-07-1995 16-10-1996 30-10-1996 27-08-1996 30-12-1996 11-11-1997 12-09-1996 19-12-1997 12-11-1996 05-03-1997 07-02-1996
US 4777047	A	11-10-1988	DE 3531545 A DE 3685069 A EP 0214620 A JP 62056421 A	05-03-1987 04-06-1992 18-03-1987 12-03-1987
EP 0622075	A	02-11-1994	US 5762952 A CA 2120054 A JP 7138153 A	09-06-1998 28-10-1994 30-05-1995
EP 0410696	A	30-01-1991	CA 2018471 A JP 3066614 A	28-01-1991 22-03-1991

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/00157

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 732100	A	18-09-1996	US	5573778 A	12-11-1996
			AU	4808596 A	26-09-1996
			CA	2171911 A	18-09-1996
			JP	8319464 A	03-12-1996
<hr/>					
US 5422361	A	06-06-1995	AU	6974191 A	18-07-1991
			PT	96269 A	30-09-1991
			WO	9108733 A	27-06-1991
<hr/>					
WO 9422481	A	13-10-1994	DE	4309830 C	05-05-1994
			AU	681383 B	28-08-1997
			AU	6208394 A	24-10-1994
			CA	2156746 A	13-10-1994
			CZ	9502489 A	13-03-1996
			EP	0689458 A	03-01-1996
			FI	954497 A	22-09-1995
			HR	940213 A	28-02-1998
			HU	73425 A	29-07-1996
			IL	109084 A	05-12-1996
			JP	8508266 T	03-09-1996
			NO	953792 A	25-09-1995
			NZ	262418 A	27-08-1996
			PL	310555 A	27-12-1995
			SK	120695 A	05-02-1997
			US	5686098 A	11-11-1997
			ZA	9401987 A	05-04-1995
<hr/>					
WO 9410984	A	26-05-1994	DE	4237453 C	19-08-1993
			AT	164516 T	15-04-1998
			AU	678408 B	29-05-1997
			AU	5338694 A	08-06-1994
			CA	2147172 A	26-05-1994
			CZ	9501162 A	13-12-1995
			DE	59308360 D	07-05-1998
			EP	0716599 A	19-06-1996
			ES	2117152 T	01-08-1998
			FI	952115 A	03-05-1995
			HR	931360 A	28-02-1995
			HU	71681 A	29-01-1996
			IL	107395 A	14-08-1997
			JP	8502987 T	02-04-1996
			NO	951765 A	05-05-1995
			NZ	257137 A	25-09-1996
			PL	308532 A	21-08-1995
			SI	9300581 A	30-06-1994
			SK	58095 A	08-11-1995
			ZA	9308257 A	08-06-1994
<hr/>					
DE 4410637	C	21-09-1995	AU	2214195 A	17-10-1995
			WO	9526191 A	05-10-1995
			EP	0754047 A	22-01-1997
			JP	9510722 T	28-10-1997
			ZA	9502405 A	26-09-1995
<hr/>					

# INTERNATIONÄLER RECHERCHENBERICHT

Inventar-Nr.: 00157  
PCT/DE

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/70 A61K9/00 A61K9/06 A61K47/00 A61K47/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 879 119 A (YUTAKA KONNO ET AL.) 7. November 1989 siehe Spalte 2, Zeile 49 - Spalte 3, Zeile 20; Ansprüche 1,7; Beispiele 1,4,5,8-10 ---	1-10,12
X	EP 0 152 281 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 21. August 1985 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,5,7,10 siehe Seite 4, Zeile 8 - Zeile 16 siehe Seite 4, Zeile 24 - Seite 5, Zeile 15 ---	1-10,12
X	AT 393 624 B (CIBA-GEIGY AG) 25. November 1991 siehe Seite 3, Zeile 27 - Zeile 48 siehe Seite 5, Zeile 38 - Zeile 57; Anspruch 1 ---	1-7, 10-12 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die eignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. September 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 8. 01. 99

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

MAZZUCCO

INTERNATIONALER ~~ERKENNTNIS~~ FORSCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen  
PCT/DE 98/00157

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 22321 A (SCHERING AG) 24. August 1995 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-4 siehe Seite 4, Zeile 5 - Zeile 10 siehe Seite 4, Zeile 18 - Zeile 28; Beispiel 1 ---	1-12
X	WO 95 22322 A (SCHERING AG) 24. August 1995 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-4,6,7 siehe Seite 7, Zeile 9 - Seite 8, Zeile 10 ---	1-12
X	WO 93 02669 A (SCHERING AG) 18. Februar 1993 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-3,6; Beispiele 1-3 siehe Seite 3, Zeile 9 - Seite 4, Zeile 15 ---	1-7, 10-12
X	WO 93 08795 A (SCHERING AG) 13. Mai 1993  siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,3,5; Beispiele 4,6 siehe Seite 2, Zeile 21 - Zeile 34 siehe Seite 3, Zeile 9 - Seite 5, Zeile 6 ---	1-7, 10-12
X	EP 0 425 968 A (G.D. SEARLE & CO.) 8. Mai 1991 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-4,9 siehe Seite 4, Zeile 19 - Zeile 35 siehe Seite 5, Zeile 25 - Zeile 27 siehe Seite 5, Zeile 36 siehe Seite 5, Zeile 39 ---	1-10,12
X	WO 95 19162 A (LTS LOHMANN THERAPIESYSTEME GMBH & CO. KG.) 20. Juli 1995 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-5,11 siehe Seite 5, Zeile 23 - Seite 7, Zeile 11 ---	1-5, 10-12
X	US 4 777 047 A (BAUER K.H. ET AL.) 11. Oktober 1988 in der Anmeldung erwähnt  siehe Spalte 1, Zeile 42 - Spalte 2, Zeile 4 Siehe Spalte 3, Zeilen 31-56 in Verbindung mit Spalte 3, Zeilen 67-68 siehe Spalte 4, Zeile 9 - Zeile 16 ---	1-3,6, 10, 12-14, 16,18, 19,25,29
X	EP 0 622 075 A (HERCON LABORATORIES CORP.) 2. November 1994 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1,3,5,7; Beispiele 30-37 ---	1,2,6,7, 10-12
		-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHEBERICHT

Internationales Patentzeichen  
PCT/DE 90 0157

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 410 696 A (E.R. SQUIBB & SONS, INC. NC.) 30. Januar 1991 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-9; Beispiel A siehe Spalte 3, Zeile 26 - Zeile 34 ---	1-3,6,7, 10,12
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9440 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 94-322096 XP002900196 & JP 06 247856 A (SHISEIDO CO LTD) , 6. September 1994 siehe Zusammenfassung ---	1-7,12
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8619 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 86-123252 XP002900197 & JP 61 063615 A (NAITO S.), 1. April 1986 siehe Zusammenfassung ---	1,2,4,12
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8007 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 80-11979c XP002900198 & JP 55 002604 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO), 10. Januar 1980 siehe Zusammenfassung ---	1,2,4,12
X	EP 0 732 100 A (ADHESIVE RES. INC.) 18. September 1996 siehe Zusammenfassung & DATABASE WPI Section Ch, Week 9642 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A61, AN 96-414244 XP002900199 siehe Zusammenfassung ---	1-3,6,7, 10,11
X	AKHTER, S.A. ET AL.: "Penetration Enhancers in Human Skin - Effect of Oleic Acid and Azone on Flurbiprofen Permeation" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, BRITISH PHARMACEUTICAL CONFERENCE 1984, SCIENCE PROCEEDINGS, 121ST MEETING, 11-14 SEPTEMBER 1984, SOUTHAMPTON, Bd. 36, Dezember 1984, XP002900200 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	13,15, 16,18, 19,21, 25,28,29
	-/-	

## INTERNATIONALER FORSCHENBERICHT

I nternationales Aktenzeichen  
PCT/DE 98/00157

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 422 361 A (MUNAYYER F.J.) 6. Juni 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiele 1A-N0.3 siehe Spalte 5, Zeile 1 - Zeile 10 ---	13-16, 18,21-29
Y	WO 94 22481 A (LTD LOHMANN THERAPIESYSTEME GMBH & CO KG) 13. Oktober 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-4 siehe Seite 2, Zeile 18 - Seite 3, letzte Zeile ---	13-35
Y	WO 94 10984 A (LTD LOHMANN THERAPIESYSTEME GMBH & CO KG) 26. Mai 1994 siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-6 siehe Seite 4, Zeile 9 - Zeile 14 siehe Seite 4, Zeile 28 - Seite 5, Zeile 25 ----	13-35
Y	DE 44 10 637 C (BOEHRINGER INGELHEIM) 21. September 1995 siehe Ansprüche 1-5 siehe Seite 2, Zeile 12 - Zeile 14 siehe Seite 2, Zeile 54 - Zeile 58 siehe Seite 2, Zeile 22 - Zeile 23 siehe Seite 3, Zeile 17 - Zeile 27 -----	13-35

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

internationaler Recherchenbericht

PCT/DE 98/00157

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Ansprüche 1-12
2. Ansprüche 13-35

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inventions-Patentzeichen  
PCT/DE 98/00157

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4879119	A	07-11-1989	JP 60174716 A		09-09-1985
			EP 0153200 A		28-08-1985
			US 4685911 A		11-08-1987
EP 0152281	A	21-08-1985	JP 60166617 A		29-08-1985
			JP 60243015 A		03-12-1985
			JP 61036218 A		20-02-1986
			US 4637930 A		20-01-1987
AT 393624	B	25-11-1991	CH 674618 A		29-06-1990
			AT 87488 A		15-05-1991
			AU 612360 B		11-07-1991
			AU 1532388 A		13-10-1988
			BE 1000696 A		14-03-1989
			CA 1300021 A		05-05-1992
			DE 3810896 A		20-10-1988
			DE 3870504 A		04-06-1992
			DK 179688 A		03-10-1988
			EP 0285563 A		05-10-1988
			FR 2613233 A		07-10-1988
			GB 2208147 A,B		08-03-1989
			GR 88100213 A		31-01-1989
			GR 3005038 T		24-05-1993
			IE 61114 B		05-10-1994
			JP 1924855 C		25-04-1995
			JP 6051623 B		06-07-1994
			JP 63258817 A		26-10-1988
			KR 9609648 B		23-07-1996
			LU 87184 A		06-04-1989
			NL 8800836 A		01-11-1988
			PT 87125 B		31-07-1992
			SE 8801185 A		01-10-1989
			US 4913905 A		03-04-1990
			US 5128124 A		07-07-1992
			ZA 8802326 A		03-10-1988
WO 9522321	A	24-08-1995	DE 4405899 A		24-08-1995
			AU 1578695 A		04-09-1995
			CA 2183544 A		24-08-1995
			EP 0744943 A		04-12-1996
			HU 74458 A		30-12-1996
			JP 9508911 T		09-09-1997
			NO 963433 A		16-08-1996
			NZ 279226 A		27-05-1998
WO 9522322	A	24-08-1995	DE 4405898 A		24-08-1995
			AU 1706695 A		04-09-1995
			CA 2183543 A		24-08-1995
			EP 0744944 A		04-12-1996
			HU 74876 A		28-02-1997
			JP 9508912 T		09-09-1997
			NO 963447 A		19-08-1996
			NZ 279820 A		26-08-1998
WO 9302669	A	18-02-1993	DE 4210165 A		04-02-1993
			AT 151985 T		15-05-1997
			AU 676826 B		27-03-1997
			AU 2229892 A		02-03-1993

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Intr tionale Aktenzeichen

PCT/DE 0157

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9302669 A		CA 2114537 A DE 59208408 D DK 596903 T EP 0596903 A ES 2103952 T FI 940427 A GR 3024097 T HU 66125 A JP 6509346 T NO 940313 A PT 100737 A	18-02-1993 28-05-1997 03-11-1997 18-05-1994 01-10-1997 28-01-1994 31-10-1997 28-09-1994 20-10-1994 28-01-1994 29-10-1993
WO 9308795 A	13-05-1993	DE 4210711 A AT 158181 T AU 1652997 A AU 2895392 A CA 2120599 A DE 59208918 D DK 610357 T EP 0610357 A ES 2106888 T FI 942011 A GR 3025237 T HU 72964 A JP 7506083 T NO 941593 A PT 101019 A US 5676968 A	06-05-1993 15-10-1997 29-05-1997 07-06-1993 13-05-1993 23-10-1997 11-05-1998 17-08-1994 16-11-1997 29-04-1994 27-02-1998 28-06-1996 06-07-1995 29-04-1994 28-02-1994 14-10-1997
EP 425968 A	08-05-1991	CA 2028256 A JP 3209316 A PT 95644 A	24-04-1991 12-09-1991 13-09-1991
WO 9519162 A	20-07-1995	DE 4400770 C AU 1455295 A CA 2181072 A CZ 9602053 A EP 0739199 A FI 962702 A HU 74455 A JP 9511229 T NO 962933 A NZ 278593 A PL 315527 A SK 91596 A ZA 9500226 A	02-02-1995 01-08-1995 20-07-1995 16-10-1996 30-10-1996 27-08-1996 30-12-1996 11-11-1997 12-09-1996 19-12-1997 12-11-1996 05-03-1997 07-02-1996
US 4777047 A	11-10-1988	DE 3531545 A DE 3685069 A EP 0214620 A JP 62056421 A	05-03-1987 04-06-1992 18-03-1987 12-03-1987
EP 0622075 A	02-11-1994	US 5762952 A CA 2120054 A JP 7138153 A	09-06-1998 28-10-1994 30-05-1995
EP 0410696 A	30-01-1991	CA 2018471 A JP 3066614 A	28-01-1991 22-03-1991

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP98/00157

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 732100 A	18-09-1996	US 5573778 A AU 4808596 A CA 2171911 A JP 8319464 A	12-11-1996 26-09-1996 18-09-1996 03-12-1996
US 5422361 A	06-06-1995	AU 6974191 A PT 96269 A WO 9108733 A	18-07-1991 30-09-1991 27-06-1991
WO 9422481 A	13-10-1994	DE 4309830 C AU 681383 B AU 6208394 A CA 2156746 A CZ 9502489 A EP 0689458 A FI 954497 A HR 940213 A HU 73425 A IL 109084 A JP 8508266 T NO 953792 A NZ 262418 A PL 310555 A SK 120695 A US 5686098 A ZA 9401987 A	05-05-1994 28-08-1997 24-10-1994 13-10-1994 13-03-1996 03-01-1996 22-09-1995 28-02-1998 29-07-1996 05-12-1996 03-09-1996 25-09-1995 27-08-1996 27-12-1995 05-02-1997 11-11-1997 05-04-1995
WO 9410984 A	26-05-1994	DE 4237453 C AT 164516 T AU 678408 B AU 5338694 A CA 2147172 A CZ 9501162 A DE 59308360 D EP 0716599 A ES 2117152 T FI 952115 A HR 931360 A HU 71681 A IL 107395 A JP 8502987 T NO 951765 A NZ 257137 A PL 308532 A SI 9300581 A SK 58095 A ZA 9308257 A	19-08-1993 15-04-1998 29-05-1997 08-06-1994 26-05-1994 13-12-1995 07-05-1998 19-06-1996 01-08-1998 03-05-1995 28-02-1995 29-01-1996 14-08-1997 02-04-1996 05-05-1995 25-09-1996 21-08-1995 30-06-1994 08-11-1995 08-06-1994
DE 4410637 C	21-09-1995	AU 2214195 A WO 9526191 A EP 0754047 A JP 9510722 T ZA 9502405 A	17-10-1995 05-10-1995 22-01-1997 28-10-1997 26-09-1995